

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 D 471/04①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 01 N 9/22

A 61 K 31/415

DEUTSCHES**PATENTAMT****DE 28 12 914 A 1**

①1

Offenlegungsschrift 28 12 914

②1

Aktenzeichen:

P 28 12 914.8

②2

Anmeldetag:

23. 3. 78

④3

Offenlegungstag:

12. 10. 78

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

28. 3. 77 V.St.v.Amerika 781902

⑤4

Bezeichnung:

Neue heterocyclisch substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine

⑦1

Anmelder:

Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (V.St.A.)

⑦4

Vertreter:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D., Dr.; Gritschneider, M., Dipl.-Phys.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦2

Erfinder:

Bochis, Richard John, East Brunswick;
Tolman, Richard Lee, Berkeley Heights; N.J. (V.St.A.)**DE 28 12 914 A 1**

DR.-ING. WALTER ABITZ
 DR. DIETER F. MORF
 DIPL.-PHYS. M. GRITSCHNEDER

Patentanwälte

München, 23. März 1978

Postanschrift / Postal Address
 Postfach 860109, 8000 München 86

Pfenzauerstraße 28

Telefon 983222

Telegramme: Chemindus München

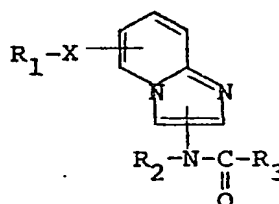
Telex: (O) 523992

2812914

15958

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindung der Formel



worin

- X Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;
- R₁ ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, gegebenenfalls substituiert durch eine niedrig-Alkyl-, Amino- oder Phenylgruppe, ist;
- R₂ Wasserstoff oder niedrig-Alkyl bedeutet und
- R₃ niedrig-Alkoxy darstellt.

- 1 -

809841/0748

2

2812914

15958

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R_1 Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Furyl ist.
3. Verbindung gemäss Anspruch 2, worin die niedrig-Alkoxy-carbonylgruppe sich in der 2-Stellung befindet und die R_1 -X-Gruppe sich in der 6-Stellung des Imidazo[1,2-a]-pyridinringsystems befindet.
4. Verbindung gemäss Anspruch 3, worin R_2 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl ist; R_3 Methoxy oder Äthoxy ist; und X Schwefel oder Sulfinyl ist.
5. Verbindung gemäss Anspruch 2, worin R_1 Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl oder Pyrazinyl ist.
6. Verbindung gemäss Anspruch 5, worin R_1 Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl oder Imidazolyl ist.
7. Verbindung gemäss Anspruch 6, worin R_1 Pyridyl ist.
8. 2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin.
9. 2-Methoxycarbonylamino-6-(3-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin.
10. 2-Methoxycarbonylamino-6-(4-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin.
11. 2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.

- 2 -

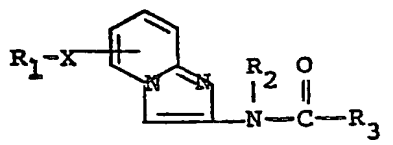
809841/0748

15958

3

2812914

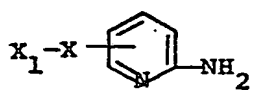
12. 2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.
13. 2-Methoxycarbonylamino-6-(6-amino-3-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin.
14. 2-[(Methoxycarbonyl)-methylamino]-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin.
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin

- X Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;
- R_1 ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, gegebenenfalls substituiert durch eine niedrig-Alkyl-, Amino- oder Phenylgruppe ist;
- R_2 Wasserstoff oder niedrig-Alkyl ist; und
- R_3 niedrig-Alkoxy darstellt,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

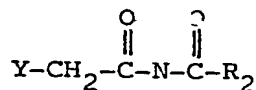


worin R_1 und X wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15958

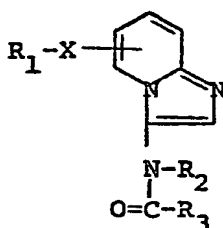
4

2812914



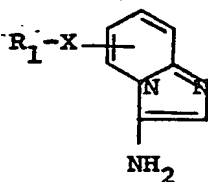
worin R_2 und R_3 wie vorstehend definiert sind und Y Chlor, Brom oder Jod ist, umgesetzt.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin

- X Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;
 R_1 ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, gegebenenfalls substituiert durch eine niedrig-Alkyl-, Amino- oder Phenylgruppe, ist;
 R_2 Wasserstoff oder niedrig-Alkyl ist; und
 R_3 niedrig-Alkoxy ist,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



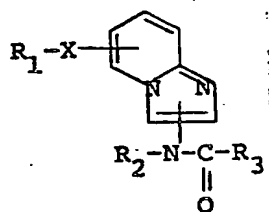
15958

5

2812914

worin X und R_1 wie vorstehend definiert sind, mit einem entsprechend substituierten Acylierungsmittel umgesetzt und das Produkt gegebenenfalls alkyliert.

17. Anthelminthische Zusammensetzung, enthaltend einen inerten Träger und eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin

- X Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;
- R_1 ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, gegebenenfalls substituiert mit einer niedrig-Alkyl-, Amino- oder Phenylgruppe, ist;
- R_2 Wasserstoff oder niedrig-Alkyl ist; und
- R_3 niedrig-Alkoxy ist.
- - - - -

2812914

DR.-ING. WALTER ABITZ
DR. DIETER F. MORF
DIPL.-PHYS. M. GRITSCHNEDER
Patentanwälte

6

München, 23. März 1978

Postanschrift / Postal Address
Postfach 880109, 8000 München 88

Plenzensauerstraße 28
Telefon 98 3222
Telegramme: Chemindus München
Telex: (C) 523992

15958

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue, Rahway, N.J. 07065,
V. St. A.

Neue heterocyclisch substituierte Imidazo[1,2-a]-
pyridine

809841/0748

2812914

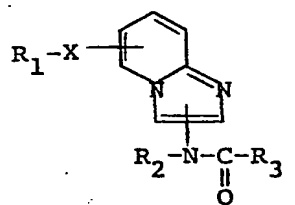
15958

7

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft neue organische Verbindungen, die als Imidazo[1,2-a]pyridine klassifiziert werden und verschiedenartig substituiert sind. In der 2- oder 3-Stellung befindet sich eine niedrig-Alkoxycarbonylaminogruppe, gegebenenfalls substituiert durch eine niedrig-Alkylgruppe am Stickstoff. Mit dem Imidazo[1,2-a]pyridin-Molekül ist über einen Sauerstoff, Schwefel, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe an jegliche der verfügbaren Stellungen des Pyridorestes eine heterocyclische Gruppe gebunden. Derartige Verbindungen sind aktive anthelminthische Mittel. Ein Gegenstand der Erfindung ist so die Bereitstellung derartiger neuer substituierter Imidazo[1,2-a]pyridine. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Bereitstellung von Zusammensetzungen, die derartige Verbindungen als aktiven Bestandteil enthalten, zur Behandlung von Helminthiasis. Weitere Gegenstände der Erfindung ergeben sich aus der folgenden Beschreibung.

Die erfindungsgemässen neuen substituierten Imidazo[1,2-a]pyridine werden am besten durch folgende Struktur dargestellt:



worin

X Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl ist;

15958

8

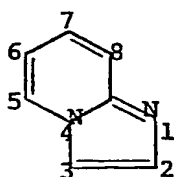
2812914

R_1 ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, die gegebenenfalls substituiert sind durch eine niedrig-Alkyl-, Amino- oder Phenylgruppe, ist;

R_2 Wasserstoff oder niedrig-Alkyl bedeutet; und

R_3 niedrig-Alkoxy darstellt.

In der vorliegenden Beschreibung wird das Imidazo[1,2-a]pyridin-ringsystem folgendermassen numeriert:



Der hier verwendete Ausdruck "niedrig-Alkyl" soll Alkylgruppen einschliessen, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten und entweder gerad- oder verzweigt-kettig sind, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Amyl, Hexyl, Isopropyl, tert.-Butyl und dergleichen.

Der hier verwendete Ausdruck "niedrig-Alkoxy" soll Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfassen, die gerad- oder verzweigt-kettig sind, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Amyloxy, Hexyloxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy und dergleichen.

Der 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen umfasst, ohne eine Beschränkung darzustellen, Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrrolyl, Pyrimidinyl, Furyl und dergleichen.

15958

g

2812914

Die vorstehenden heterocyclischen Ringe können gegebenenfalls an jeder der verfügbaren Stellungen durch eine niedrig-Alkyl-, Amino- oder Phenylgruppe substituiert sein.

Im folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschrieben.

Gemäss einem Merkmal der bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung steht in der vorstehenden Strukturformel die niedrig-Alkoxycarbonylgruppe in der 2-Stellung und die heterocyclische Gruppe in der 6-Stellung.

Weitere Merkmale der bevorzugten Ausführungsformen liegen vor, wenn R_2 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl ist und R_3 Methoxy oder Äthoxy ist. Insbesondere sind R_2 als Wasserstoff und R_3 als Methoxy bevorzugt.

Gemäss den bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist X vorzugsweise Schwefel (Thio) oder Sulfoxid (Sulfinyl).

Die bevorzugten heterocyclischen Gruppen (R_1) der Erfindung sind Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl.

Bevorzugtere heterocyclische Ringe sind Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl und Imidazolyl. Pyridinyl ist der bevorzugteste heterocyclische Ring. Der bevorzugte Substituent am heterocyclischen Ring ist niedrig-Alkyl, insbesondere Methyl; jedoch ist der heterocyclische Ring besonders bevorzugt unsubstituiert.

Beispiele für einige der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind im folgenden aufgeführt:

15958

10

2812914

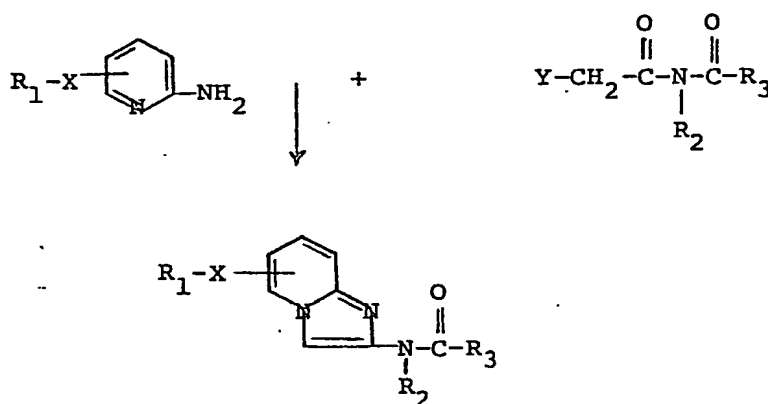
2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(3-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(4-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(1-methyl-2-imidazolylthio)-imidazo-
[1,2-a]pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(5-methyl-2-thiadiazolylthio)-imid-
azo[1,2-a]pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(3-pyridazinylthio)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(2-thiazolylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyrimidinylthio)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Methoxycarbonylamino-6-(6-amino-3-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-[(Methoxycarbonyl)-methylamino]-6-(2-pyridylthio)-imidazo-
[1,2-a]pyridin
3-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin
2-(Methoxycarbonylamino)-5-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]-
pyridin
2-Methoxycarbonylamino-8-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

2812914

15958

44

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, worin sich die niedrig-Alkoxycarbonylaminogruppe in der 2-Stellung des Imidazo-[1,2-a]pyridin-Moleküls befindet, werden hergestellt durch Umsetzung eines entsprechend substituierten 2-Aminopyridins gemäss dem folgenden Reaktionsschema:



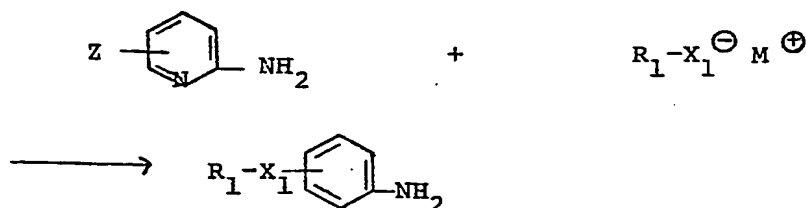
worin X, R₁, R₂ und R₃ wie vorstehend definiert sind und Y Halogen, ausgewählt aus Chlor, Brom und Jod, ist. Die Reaktionskomponenten werden in einem Lösungsmittel vereint, bei dem es sich zur Erzielung optimaler Ergebnisse um ein polares aprotisches Lösungsmittel handeln sollte. Geeignete Lösungsmittel sind Acetonitril, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoramid, Dimethylacetamid, Dimethoxyäthan und dergleichen. Die Umsetzung kann durchgeführt werden bei 50 bis 150°C während eines Zeitraums von 1 bis 50 Stunden, jedoch ist es bevorzugt, die Reaktionsmischung 1 bis 24 Stunden auf 75 bis 100°C zu erwärmen. Das Reaktionsprodukt wird durch dem Fachmann bekannte Techniken isoliert.

Viele der 2-Aminopyridin-Verbindungen, die Ausgangsmaterialien für die vorstehenden Verfahren darstellen, sind in der chemischen Literatur bekannt. Derartige Verbindungen, sowohl die bekannten als auch die bisher nicht beschriebenen, können hergestellt werden nach dem folgenden Reaktionsschema:

15958

- 12 -

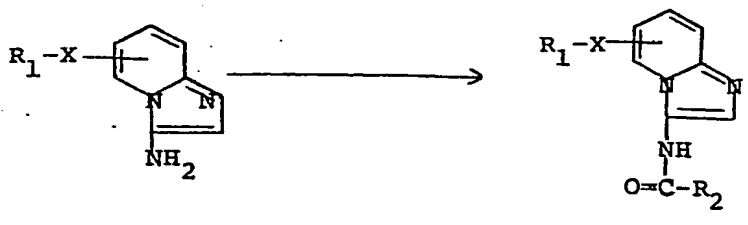
2812914



worin R₁ wie vorstehend definiert ist, X₁ Sauerstoff oder Schwefel ist, Z Brom oder Jod darstellt und M ein Alkalimetall bedeutet.

Bei der vorstehenden Arbeitsweise wird ein Brom- oder Jod-2-aminopyridin mit einem Alkalimetallsalz einer Hydroxy- oder Mercapto-substituierten heterocyclischen Verbindung umgesetzt. Die Reaktionskomponenten werden in einem Lösungsmittel, wie einem niedrig-Alkanol, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und dergleichen, vereint. Zweckmässig unterstützt man die Reaktion durch einen Katalysator, wie pulverisiertes Kupfer oder Kupfer(I)-chlorid. Das Reaktionsgemisch wird abgeschlossen und 2 bis 48 Stunden auf 100 bis 250°C erwärmt. Das Produkt wird aus dem Reaktionsgemisch durch dem Fachmann bekannte bzw. übliche Techniken isoliert.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, worin die Methoxycarbonylaminogruppe sich in der 3-Stellung des Imidazo[1,2-a]pyridin-Moleküls befindet, werden durch Acylieren einer entsprechend substituierten 3-Amino-Verbindung nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:



- 6 -

809841/0748

15958

43

2812914

worin X, R₁ und R₂ wie vorstehend definiert sind. Man führt die Acylierung mit entsprechend substituierten Acylierungsmitteln, wie Acylhalogeniden, Anhydriden, Alkylhalogenformiaten und dergleichen, durch. Die Reaktion ist im allgemeinen in 5 Minuten bis 2 Stunden bei Raumtemperatur bis 50°C vollständig. In bestimmten Fällen verläuft sie zu Beginn exotherm, wodurch die Anwendung einer äusseren Kühlung notwendig wird. Darüber hinaus ist es ratsam, in Fällen, wo während der Reaktion Halogenwasserstoffsäure freigesetzt wird, wie bei Anwendung eines Säurehalogenids oder eines Halogenformiats, in das Reaktionsgemisch ein einziges Moläquivalent einer Base einzubringen. Es können anorganische oder organische Basen verwendet werden, wie Alkalimetallcarbonate oder -bicarbonate, und tertiäre Amine, wie Pyridin und Triäthylamin. Die Produkte werden unter Anwendung von dem Fachmann bekannten bzw. üblichen Techniken isoliert.

Die vorstehenden Verbindungen, worin das Carbamatamin in der 3-Stellung unsubstituiert ist, werden leicht durch Alkylierungstechniken in die niedrig-alkylierten Derivate umgewandelt.

Im allgemeinen wird die unsubstituierte 3-Alkoxycarbonylamino-Verbindung durch Behandlung mit einer Base in ein Metallsalz, vorzugsweise ein Alkalimetallsalz, wie Lithium, Natrium oder Kalium, umgewandelt. Bevorzugte Basen sind Alkalimetallhydride oder -hydroxide oder Butyllithiumdiisopropylamid. Im allgemeinen führt man die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel durch, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid und dergleichen, bei Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemischs. Im allgemeinen jedoch reicht eine maximale Temperatur von etwa 100°C aus. Die Reaktion ist im allgemeinen nach 5 Minuten bis 2 Stunden vollständig.

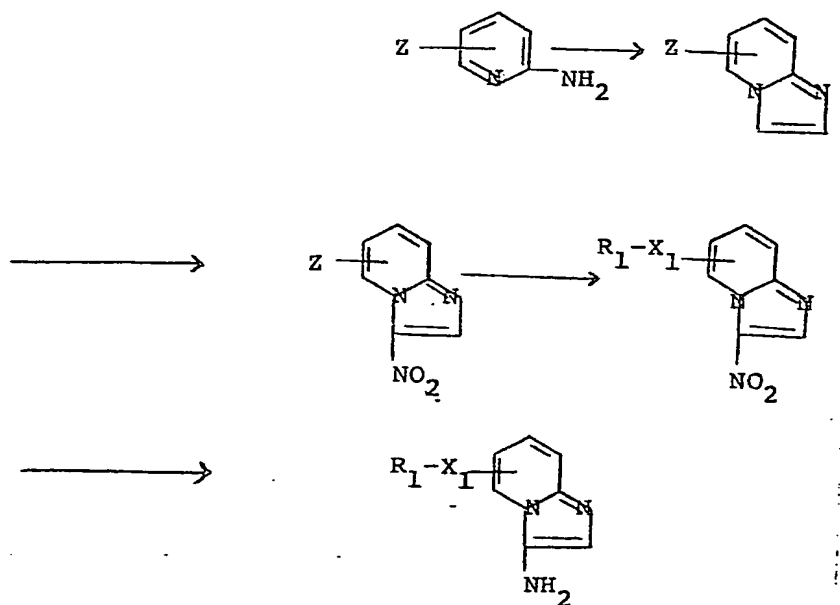
15958

44

2812914

Anschliessend wird das Metallsalz mit einem Alkylhalogenid behandelt, um die N-Alkyl-substituierten Verbindungen zu bilden. Die Reaktion wird im allgemeinen in dem gleichen Reaktionsgefäss durchgeführt, das zur Herstellung des Metallsalzes verwendet wird. So ist es in derartigen Fällen nicht nötig, das Metallsalz zu isolieren. Das Alkylhalogenid wird direkt zu der Metallsalz-Reaktionsmischung gefügt, und die Alkylierungsreaktion ist im allgemeinen während 1 bis 48 Stunden bei 0 bis 100°C vollständig, jedoch ist es bevorzugt, die Reaktion bei Raumtemperatur durchzuführen. Das alkylierte Produkt wird unter Anwendung von dem Fachmann bekannten bzw. üblichen Techniken isoliert.

Die 3-Amino-imidazo[1,2-a]pyridin-Ausgangsmaterialien für das vorstehende Verfahren stellt man her aus einem halogenierten 2-Aminopyridin gemäss dem folgenden Reaktionsschema:



worin R₁, X₁ und Z wie vorstehend definiert sind.

15958

15

2812914

In der ersten Stufe dieses Verfahrens wird ein 2-Amino-jod- oder -brompyridin mit einem Halogenacetaldehyd umgesetzt. Im allgemeinen sind die Halogenacetaldehyde nur als deren Acetale erhältlich, wobei in diesem Falle vor der Umsetzung mit der 2-Aminopyridin-Verbindung mit einer Säure zur Hydrolyse der Acetale behandelt wird, wobei der freie Halogenacetaldehyd entsteht. Je nach Bedarf kann ein Puffer zur Einstellung des pH-Werts zugesetzt werden. Die Hydrolyse wird im allgemeinen bei 50°C bis zur Rückflusstemperatur durchgeführt und ist gewöhnlich im allgemeinen in weniger als einer Stunde beendet. Der freie Halogenacetaldehyd wird sobald wie möglich bei der Reaktion mit dem 2-Aminohalogenpyridin verwendet. Die Umsetzung führt man bei 50°C bis zur Rückflusstemperatur im allgemeinen in einem Gemisch aus einem organischen Lösungsmittel und Wasser, wie einem niedrig-Alkanol und Wasser, durch. Die Umsetzung ist im allgemeinen während 5 Minuten bis 2 Stunden vollständig, und das erhaltene Brom- oder Jodimidazo[1,2-a]-pyridin wird nach üblichen Techniken isoliert.

Die Brom- oder Jodverbindung wird anschliessend unter Verwendung von Standard-Nitrierungs-Techniken nitriert zur Bildung des 3-Nitro-imidazo[1,2-a]pyridins. Vorzugsweise verwendet man ein Gemisch von konzentrierter Salpetersäure und Schwefelsäure und führt die Reaktion bei 0 bis 50°C während 10 Minuten bis 2 Stunden durch. Im allgemeinen ist es ratsam, die Temperatur bei 0 bis 20°C zu Beginn der Reaktionsperiode zu halten und nach vollständiger Zugabe die Temperatur auf 20 bis 50°C anzuheben. Das nitrierte Produkt wird unter Anwendung von Standardtechniken isoliert.

Die nitrierte Verbindung wird anschliessend mit einem geeignet substituierten Metallsalz von Phenol oder Thiophenol nach den gleichen Arbeitsweisen wie vorstehend beschrieben umgesetzt.

15958

46

2812914

Die Nitrogruppe wird anschliessend zur Aminoverbindung reduziert, vorzugsweise durch katalytische Reduktion unter Wasserstoff. Die Reduktion wird vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchgeführt, bis die Wasserstoffaufnahme vollständig ist, und das Produkt wird nach dem Fachmann bekannten Techniken bzw. üblichen Techniken isoliert.

Zusätzlich können die Verbindungen, worin X Schwefel bedeutet, durch Oxidation in die entsprechenden Sulfoxid- und Sulfon-Verbindungen umgewandelt werden. Die Oxidationsmittel, die zur Herstellung der Sulfoxide verwendet werden, sollten milde Reagentien sein, wie m-Chlorperbenzoesäure und Peressigsäure. Es kann eine Weiterbehandlung mit dem milden Oxidationsmittel oder mit stärkeren Reagentien angewendet werden zur Erzeugung der Sulfone, wie mit Trifluorperessigsäure, Wasserstoffperoxid und dergleichen. Die Oxidation kann an dem 2-Aminopyridin-Ausgangsmaterial wie auch an dem erzeugten Imidazo[1,2-a]-pyridin durchgeführt werden.

Eine alternative Herstellungsweise der Aryläther des 2-Aminopyridins besteht darin, ein Metallsalz des 5-Hydroxy-2-methylpyridins mit dem entsprechenden Arylhalogenid in einem hochsiedenden polaren Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Pyridin, oder selbst überschüssigem Arylhalogenid als Lösungsmittel umzusetzen. Der Zusatz einer geringen Menge eines Katalysators, wie Kupfer(I)-bromid, wirkt unterstützend. Das Produkt, ein 5-Aryloxy-2-methylpyridin, wird unter Anwendung von dem Fachmann bekannten Techniken bzw. üblichen Techniken isoliert.

Anschliessend lässt sich die Methylgruppe mit starken Oxidationsmitteln, wie Selendioxid oder Kaliumpermanganat, zu einer Carboxylgruppe oxidieren. Die Reaktion wird gewöhnlich in einem wässrigen Medium bei 50°C bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemischs durchgeführt. Die Carbonsäure wird

15958

- 17 -

2812914

anschliessend in das Säurehalogenid, vorzugsweise das Säurechlorid, mit beispielsweise einem Thionylhalogenid, vorzugsweise mit Thionylchlorid, umgewandelt. Das Säurehalogenid wird anschliessend in das entsprechende Azid mit einem Alkalimetallazid, wie Natriumazid, umgewandelt. Die Umsetzung wird bei 0 bis 10°C durchgeführt, und das Azid wird nach bekannten Techniken isoliert. Das Azid wird solvolytisch umgelagert, vorzugsweise in wässrig-saurem Medium, wie wässrige Essigsäure. Das resultierende 5-Phenoxy-2-aminopyridin wird isoliert und zur Herstellung des entsprechenden Imidazo[1,2-a]-pyridins verwendet.

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

2-Amino-5-mercaptopyridin

Eine Lösung von 19,8 g (0,09 Mol) 2-Amino-5-jodpyridin und 5,04 g Natriumhydrogensulfid in 105 ml Dimethylformamid wird 16 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit ausreichend Äthyläther zur Ausfällung des Produkts verdünnt, das durch Filtrieren gewonnen wird. Das Produkt wird unmittelbar ohne weitere Reinigung für die nächsten Reaktionen verwendet.

Beispiel 2

2-Amino-5-(2-pyridylthio)-pyridin

11,0 g (0,05 Mol) 2-Amino-5-jodpyridin, 6,1 g (0,055 Mol) 2-Mercaptopyridin, 2,97 g (0,055 Mol) Natriummethoxid und 1,0 g Kupferpulver werden in 200 ml Methanol vereint und 12 Stunden in einer mit Glas ausgekleideten Bombe auf 150°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat

- 11 -

809841/0748

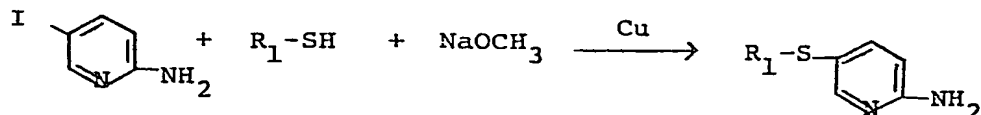
15958


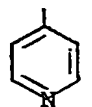
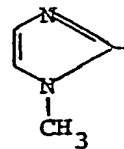



48-

2812914

im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 300 ml Methylenchlorid gelöst und 5 x mit 2,5n-Natriumhydroxid und 3 x mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das Methylenchlorid wird über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in siedendem Methanol gelöst, mit Entfärbungskohle behandelt, filtriert und zur Trockne verdampft, wobei man 2-Amino-5-(2-pyridylthio)-pyridin vom F 121°C erhält.

Unter Anwendung der vorstehenden Arbeitsweise erhält man die folgenden Verbindungen gemäss dem folgenden Reaktionsschema:

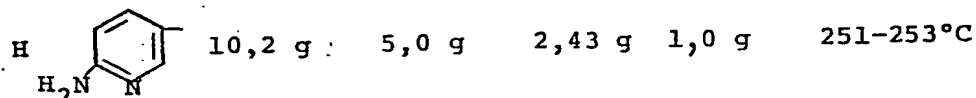
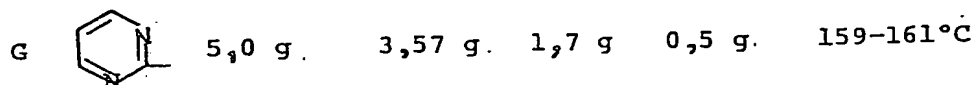


	R ₁	Gewicht (A)	Gewicht (B)	Gewicht (C)	Gewicht (Cu)	F (D)
A		9,0 g	5,0 g	2,43 g	1,0 g	119-123°C
B		11,0	6,1 g	2,97 g	1,0 g	129-130°C
C		5,50 g	3,42 g	1,62 g	0,5 g	115-120°C
D		5,50 g	3,96 g	1,62 g	0,5 g	
E		3,27 g	2,0 g	0,77 g	0,21 g	
F		10,8 g	6,93 g	3,19 g	0,98 g	152-153°C

15958

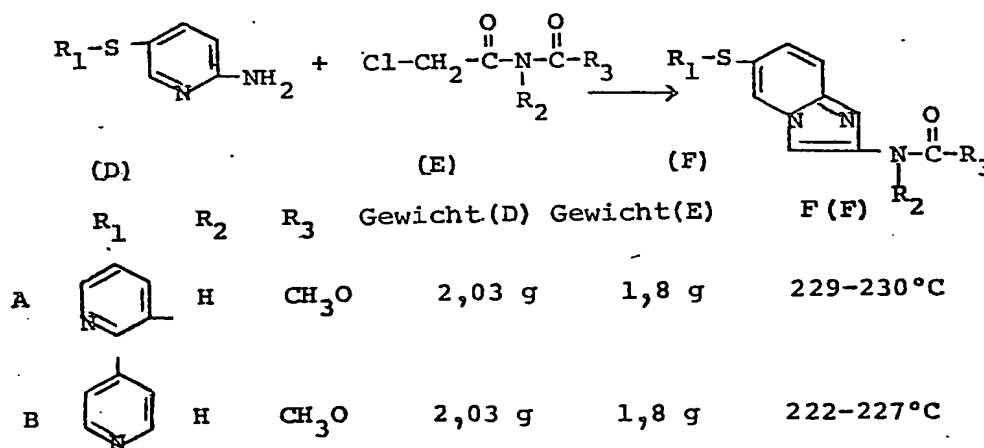
2812914

- 19 -

Beispiel 3.2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

2,05 g (0,01 Mol) 2-Amino-5-(2-pyridylthio)-pyridin, 1,8 g (0,012 Mol) Methylchloracetylcarbamate und 10 ml Hexamethylphosphoramid werden unter einer Stickstoffdecke 4 1/2 Stunden auf 100°C erwärmt. Es bildet sich ein Feststoff, der 3 x mit Wasser und 4 x mit Methylenchlorid gewaschen wird. Der Feststoff wird aus Dimethylformamid/Äthanol umkristallisiert, wobei man 2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin vom F 230-236°C erhält.

Unter Anwendung der vorstehenden Arbeitsweisen werden folgende Verbindungen nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt:



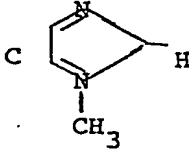
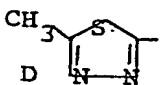



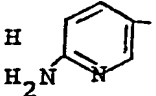
- 13 -

809841/0748

15958

- 20 -

2812914

C		H	CH ₃ O	5,0 g	4,5 g	180-183°C
D		H	CH ₃ O	1,22 g	1,2 g.	267-268°C
E		H	CH ₃ O	1,0 g	0,744 g	247°C (Zers.)
F		H	CH ₃ O	1,045 g	0,908 g	251-253°C
G		H	CH ₃ O	1,0 g	0,894 g	255°C (Zers.)
H		H	CH ₃ O	0,20 g	0,15 g.	302°C

15958

-21-

2812914

Beispiel 42-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Zu 0,300 g (1 mMol) 2-Methoxycarbonylamino-6-(pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 50 ml Methylenchlorid fügt man 0,189 g (1,1 mMol) m-Chlorperbenzoesäure. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, und die resultierende Lösung wird 3 x mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Methylenchloridschicht wird getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft unter Bildung von 2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin vom F 231-235°C.

Nach der vorstehenden Arbeitsweise erhält man unter Anwendung von 2 Äquivalenten m-Chlorperbenzoesäure 2-Methoxycarbonylamino-6-(2-pyridylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Beispiel 52-[(Methoxycarbonyl)-methylamino]-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin-carbamat

Ein Gemisch von 2,03 g (0,01 Mol) 2-Amino-5-(2-pyridylthio)-pyridin und 2,6 g (0,015 Mol) N-Methylchloracetylcarbamat in 40 ml Bis-(2-methoxyäthyl)-äther wird 3 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, mit 400 ml Wasser verdünnt, und die resultierende Ausfällung wird durch Filtrieren gewonnen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man gereinigtes 2-[(Methoxycarbonyl)-methylamino]-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin.

15958

22

2812914

Beispiel 62-Amino-5-(2-pyridyloxy)-pyridinA. Natriumsalz von 2-Methyl-5-hydroxypyridin

Ein Gemisch von 19,25 g (0,175 Mol) 2-Methyl-2-hydroxypyridin und 9,4 g (0,175 Mol) Natriummethoxid in 500 ml Pyridin erwärmt man, und überschüssiges Methanol wird azeotrop durch gelindes Destillieren von etwa 175 ml Pyridin/Methanol oder Gemisch entfernt.

B. 2-Methyl-5-(2-pyridyloxy)-pyridin

Zu der Lösung des in Teil A hergestellten Natriumphenolats fügt man 19,86 g 2-Chlorpyridin. Das Reaktionsgemisch erhitzt man 16 Stunden auf 110°C, kühlt ab und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert, und die ätherischen Extrakte werden in 100 ml 3n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und mit einer Lösung von Natriumhydroxid basisch gemacht. Nach der Extraktion mit Äther ergeben die gewaschenen und getrockneten Extrakte 2-Methyl-5-(2-pyridyloxy)-pyridin.

C. 5-(2-Pyridyloxy)-picolinsäure

2,26 g 2-Methyl-5-(2-pyridyloxy)-pyridin werden in 110 ml Wasser suspendiert, und 3,8 g Kaliumpermanganat werden zugefügt. Das Gemisch wird auf 95°C erwärmt, und es werden weitere 3,8 g-Anteile von Kaliumpermanganat in 2-stündigen Intervallen zugesetzt, bis insgesamt 19 g Kaliumpermanganat zugefügt sind (Gesamterwärmungszeit 18 Stunden). Das gekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum auf ein Volumen von 50 ml konzentriert. Nach der Extraktion der Lösung mit Äther wird der pH-Wert der wässrigen Schicht auf 6 eingestellt, und die Lösung wird mit Äthylacetat extrahiert. Durch Verdampfen der vereinigten Extrakte erhält man 5-(2-Pyridyloxy)-picolinsäure.

15958

93

2812914

D. 2-Amino-5-(2-pyridyloxy)-pyridin

3,13 g 5-(2-Pyridyloxy)-picolinsäure erwärmt man 1 Stunde in 50 ml Thionylchlorid unter Rückfluss. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in Benzol aufgenommen, und das Lösungsmittel wird erneut im Vakuum entfernt. Dieses Verfahren wird dreimal wiederholt, bis sämtliche Spuren von Thionylchlorid entfernt sind. Das rohe Säurechlorid wird in 30 ml Aceton gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Man tropft 1,32 g Natriumazid in 3 ml Wasser zu. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei 0-5°C gerührt und 15 Minuten bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Verdünnen mit 120 ml Wasser wird das rohe Acylazid durch Filtrieren entfernt und mit Wasser gewaschen. Das Acylazid wird unmittelbar in 60 ml 50%-iger wäßriger Essigsäure suspendiert und 1 Stunde auf 100°C erwärmt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird filtriert, mit 3n-Natriumhydroxid auf den pH-Wert 8 basisch gemacht und mit Äther und Äthylacetat extrahiert. Durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2-Amino-5-(2-pyridyloxy)-pyridin.

Beispiel 72-Amino-5-(3-pyridyloxy)-pyridin

3,3 g Kalium-3-pyridinolat, 5,47 g 2-Amino-5-jodpyridin und 1,78 g Kupfer(I)-oxid in 150 ml Dimethylacetamid werden unter Rückfluss unter einer Stickstoffatmosphäre während 24 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert. Durch Chromatographie des in Methylenchlorid löslichen Anteils an Siliciumdioxidgel und Eluieren mit Äthylacetat erhält man 2-Amino-5-(3-pyridyloxy)-pyridin.

15958

24

2812914

Beispiel 82-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridyloxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

Die Umsetzung von 2-Amino-5-(2-pyridyloxy)-pyridin mit Methylchloracetylcarbammat wie in Beispiel 6 führt zu 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridyloxy)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Beispiel 92-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-pyridyloxy)-imidazo[1,2-a]pyridin

Durch Umsetzung von 0,372 g 2-Amino-5-(3-pyridyloxy)-pyridin und 0,045 g Methylchloracetylcarbammat wie in Beispiel 6 erhält man 2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-pyridyloxy)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Beispiel 103-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridinA. 6-Bromimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Mischung aus 75 ml Wasser, 5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 30 ml Chloracetaldehyd-dimethylacetyl erwärmt man 10 Minuten auf 90°C. Nach Zugabe von 20 g Natriumacetat wird die warme Lösung in eine Lösung von 25 g 2-Amino-5-brompyridin in 160 ml 60 % Äthanol-Wasser gegossen, die 10 g Natriumacetat enthält. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten unter Rückfluss erwärmt. Das Äthanol wird im Vakuum entfernt, und die wässrige Suspension wird mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte werden mit gesättigtem wäßrigen Natriumchlorid gewaschen. Die organische Schicht wird abgetrennt und einmal mit 200 ml 1n-Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 2,5n-Natriumhydroxid basisch gemacht und mit Äthyläther extrahiert. Durch Verdampfen der getrockneten Ätherextrakte auf ein geringes Volumen erhält man 11,6 g 6-Bromimidazo[1,2-a]pyridin. Durch weiteres Umkristallisieren aus Äther erhält man ein gereinigtes Produkt vom F 75-78,5°C.

15958

23

2812914

B. 3-Nitro-6-bromimidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 24 g (0,122 Mol) 6-Bromimidazo[1,2-a]-pyridin in 80 ml konzentrierter Schwefelsäure behandelt man tropfenweise mit 24 ml konzentrierter Salpetersäure, wobei man unter äusserer Kühlung eine Temperatur von 15°C einhält. Bei vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 1/2 Stunde gerührt und auf 450 g Eis gegossen. Der pH-Wert der Mischung wird mit wässrigem Kaliumhydroxid auf 4 eingestellt, und die resultierenden Feststoffe werden durch Filtrieren gewonnen. Der Filterkuchen wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan erhält man reines 3-Nitro-6-bromimidazo[1,2-a]pyridin vom F 160-161°C.

C. 3-Nitro-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 1,61 g (0,012 Mol) des Natriumsalzes von 2-Mercaptopyridin und 2,42 g (0,01 Mol) 6-Brom-3-nitroimidazo[1,2-a]pyridin in 10 ml N-Methylpyrrolidinon erwärmt man 0,40 Minuten unter einer Stickstoffatmosphäre auf 150°C. Die gekühlte Lösung giesst man in 100 ml Eiswasser, und die resultierende Suspension wird mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte werden mit gesättigtem wässrigen Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Verdampfen des Lösungsmittels auf ein geringes Volumen und Verdünnen mit n-Hexan erhält man kristallines Material. Die Feststoffe werden durch Chromatographie an Siliciumdioxidgel gereinigt. Durch Eluieren mit Methylenchlorid erhält man reines 3-Nitro-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin.

D. 3-Amino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 0,542 g (0,002 Mol) 3-Nitro-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 20 ml Dioxan reduziert man

15958

26

2812914

bei etwa 2,75 bar (40 psi) unter einer Wasserstoffatmosphäre mit 0,500 g 5 % Palladium auf Kohle als Katalysator. Ist die Wasserstoffaufnahme vollständig, so wird der Katalysator durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wird im Vakuum verdampft unter Bildung von 3-Amino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin.

E. 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Eine Lösung von 1,0 g 3-Amino-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin in 25 ml Chloroform, die 0,401 g Triäthylamin enthält, wird tropfenweise mit 0,378 g Methylchlorformiat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Chloroform wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser trituriert. Die Feststoffe werden durch Filtrieren gewonnen, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Dimethylformamid-Äthan erhält man reines 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Beispiel 11

3-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Man führt die Oxidation von 3-Methylcarbonylamino-6-(phenylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin unter Anwendung von m-Chlorperbenzoesäure durch wie in Beispiel 4 und erhält 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylsulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin.

Beispiel 12

3-(Methoxycarbonylamino)-6-(phenylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin

Nach der Arbeitsweise des zweiten Absatzes von Beispiel 4 stellt man 3-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylsulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin her.

15958

27

2812914

Verwendet man die Imidazo[1,2-a]pyridine der Erfindung zur Behandlung und Kontrolle der Helminthiasis, so sind die speziellen Mittel, die zur Verabreichung der Imidazo[1,2-a]pyridine an das Tier verwendet werden, nicht kritisch, und jede der gegenwärtig verwendeten oder verfügbaren Methoden zur Behandlung von Tieren, die durch Helminthen infiziert sind oder für eine derartige Infektion anfällig sind, ist zufriedenstellend. Ist es erwünscht, das Imidazopyridin in trockener, fester Dosiseinheitsform zu verabreichen, so werden gewöhnlich Kapseln, Pillen oder Tabletten, die die gewünschte Menge des Imidazopyridins enthalten, verwendet. Die Dosierungsformen werden durch inniges und gleichmässiges Vermischen des aktiven Bestandteils mit geeignet fein verteilten Verdünnungsmitteln, Füllstoffen, Desintegrierungsmitteln und/oder Bindemitteln, wie Stärke, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat, Pflanzengummis und dergleichen, hergestellt. Derartige Dosierungsformulierungen können weitgehend variiert werden im Hinblick auf ihr Gesamtgewicht und den Gehalt an anthelminthischem Mittel, je nach den Faktoren, wie der Art des zu behandelnden Wirtstieres, der Stärke und der Art der Infektion und dem Gewicht des Wirtes. Für große Tiere, wie Schafe, Schweine und Rinder, können Dosiseinheiten bis zu 15 g verwendet werden, die 3 bis 12 g Imidazopyridin enthalten. Gewöhnlich ist es jedoch bevorzugt, Dosiseinheiten zu verwenden, die 5 bis 10 g wiegen und 2 bis 8 g Imidazopyridin enthalten. Große Pillen sowie Tabletten kleinerer Grösse enthalten verschiedene Bindemittel und Gleitmittel und werden nach bekannten Techniken compoundiert. Kapseln stellt man bequem durch Vermischen des aktiven Bestandteils mit einem Verdünnungsmittel, wie Stärke oder Lactose, und Einfüllen in die Kapsel her.

Zur Behandlung infizierter Tiere mittels einer Tränke werden die erfindungsgemäßen substituierten Imidazopyridine mit einem Suspendiermittel, wie Bentonit, vermischt, und die feste Mischung wird direkt vor der Verabreichung in Wasser ge-

15958

28

2812914

fügt. Bevorzugte Tränkenformulierungen enthalten etwa 5 bis 50 Gewichts-% des Imidazopyridins.

Das hier beschriebene Imidazopyridin kann auch als ein Bestandteil des Futters von Tieren verabreicht werden oder kann in dem Trinkwasser gelöst oder suspendiert werden. Derartige Zusammensetzungen umfassen das Imidazopyridin innig dispergiert in einem inerten Träger als Verdünnungsmittel. Unter inertem Träger versteht man einen Träger, der nicht mit dem Imidazopyridin reagiert und der sicher an Tiere verabreicht werden kann. Vorzugsweise ist der Träger oder kann der Träger ein Bestandteil des Tierfutters sein.

Geeignete Zusammensetzungen umfassen Nahrungszusätze bzw. Beifuttermittel, in denen der aktive Bestandteil in relativ grossen Mengen vorliegt und die zum Zusatz zur Nahrung entweder direkt oder nach einer zwischengeschalteten Verdünnungs- oder Vermischungsstufe geeignet sind. Typische Träger oder Verdünnungsmittel, die für derartige Zusammensetzungen geeignet sind, umfassen beispielsweise trockene Schlempe (distillers' dried grains), Maismehl, Citrusmehl, Fermentationsrückstände, gemahlene Austernschalen, Weizenkleie, lösliche Melassen, Maiskolbenmehl, essbares Bohnenmahl-Futter, Sojaschrot, gebrochenen Kalkstein und dergleichen. Die aktiven Imidazopyridine werden über den Träger innig dispergiert mittels einer Methode, wie verreiben, Rühren, Vermahlen oder Trommelschleudern. Besonders geeignet als Futtermittelzusätze sind Zusammensetzungen, die etwa 5 bis 50 Gewichts-% der Imidazopyridine enthalten.

Beispiele für typische Futtermittelzusätze, die die erfindungsgemäßen Imidazopyridine dispergiert in einem festen Träger enthalten, sind:

(A)		
	<u>kg</u>	<u>lbs</u>
2-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridylthio)-imidazo[1,2-a]pyridin	9,07	20
getrocknete Maisschlempe	36,6	80

- 22 -

809841/0748

15958

29

2812914

(B)

	<u>kg</u>	<u>lbs</u>
2-(Methoxycarbonylamino)-6-(2-pyridyl-sulfinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin	2,27	5
Standard-Weizenfuttermehl	43,1	95

(C)

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(3-pyridyl-thio)-imidazo[1,2-a]pyridin	15,9	35
Weizenkleie	29,5	65

(D)

2-(Methoxycarbonylamino)-6-(4-pyridyl-thio)-imidazo[1,2-a]pyridin	22,7	50
Maisschlempe	22,7	50

Diese und ähnliche Futterzusätze stellt man durch gleichmässiges Vermischen des Imidazopyridins mit dem Träger her.

Derartige Zusätze fügt man zu dem Tierfutter in einer Menge, um dem fertiggestellten Futter die zur Behandlung und Kontrolle von Helminthiasis gewünschte Konzentration an Imidazopyridin zu verleihen. Zwar variiert die gewünschte Konzentration der aktiven Verbindungen in Abhängigkeit von den vorstehend erwähnten Faktoren sowie von dem verwendeten Imidazopyridin, jedoch werden die erfindungsgemäßen Imidazopyridine gewöhnlich in Konzentrationen von 0,5 bis 2,0 % in dem Futter verfüttert, um das gewünschte anthelminthische Ergebnis zu erzielen.

Die erfindungsgemässen Imidazopyridine sind auch wirksame Fungizide bei einer Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten.

30

15958

2812914

Dementsprechend können sie als Fungizide nach üblichen Techniken verwendet werden für den Schutz von Pflanzen, Böden, Früchten, Samen, Pelz, Wolle, Anstrichen, Textilien, Kosmetika, Leder, Tabak, Seilen, Papier, Pulpe, Kunststoff, Brennstoff, Kautschuk, Nahrungsmitteln und dergleichen.

Es versteht sich, dass die Imidazopyridin-Verbindungen in verschiedenen Formulierungen verwendet werden können, in fester Form einschliesslich feinverteilter Pulver und granularer Materialien sowie als Flüssigkeiten, wie Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Konzentrate, emulgierbare Konzentrate, Aufschlämmungen und dergleichen, je nach der gewünschten Anwendung und dem gewünschten Formulierungsmedium. So ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässen Imidazopyridine zur Bildung von fungizid wirksamen Zusammensetzungen verwendet werden können, die derartige Verbindungen als wesentliche aktive Bestandteile davon enthalten, wobei diese Zusammensetzungen auch feinverteilte trockene oder flüssige Verdünnungsmittel, Streckmittel, Füllstoffe, Konditionierungsmittel und Excipienten enthalten können, einschliesslich verschiedener Tone, Diatomeenerde, Talkum und dergleichen, oder Wasser und verschiedener organischer Flüssigkeiten, wie niedrig-Alkanole, beispielsweise Äthanol und Isopropanol, oder Kerosin, Benzol, Toluol und anderer Erdöldestillat-Fractionen oder deren Gemischen. Die Menge an aktiven Imidazopyridinen, die in derartigen Formulierungen enthalten sind, variieren stark je nach den speziellen verwendeten Imidazopyridinen und der beabsichtigten speziellen Anwendung. Im allgemeinen enthalten brauchbare Formulierungen etwa 1 bis etwa 95 % der aktiven Imidazopyridine.

Es versteht sich auch, dass die erfindungsgemässen Imidazopyridine in Kombination miteinander sowie mit anderen fungizid aktiven Materialien verwendet werden können. Beispielsweise können die erfindungsgemässen Imidazopyridine vermischt werden mit

34

2812914

15958

Sorbinsäure oder ihren Salzen, Propionsäure oder ihren Salzen, Mykostatin, Natriumdiacetat, Trichomycin, Amphotercin, Griseofulvin, Undecylensäure, Chlorchinadol, 5,7-Dichlor-8-hydroxychinolin (Vioform), Natrium-o-phenylphenat, o-Phenylphenol, Biphenyl, chlorierten Phenolen, Natriumbenzoat, Dehydroessigsäure und ihren Salzen oder Estern von p-Hydroxybenzoesäure, wie dem Methyl- und Propylester (Parabene) unter Erzielung eines zusätzlichen fungiziden Effekts bei Anwendung in geeigneten Konzentrationen. Es versteht sich auch, dass die erfindungsgemässen Imidazopyridine zusammen mit wirksamen antibakteriellen Materialien in entsprechenden Fällen verwendet werden können, um die Wirkung eines jeden in einem derartigen Falle zu vereinen zur besonderen Anwendbarkeit beispielsweise für Anwendungszwecke, wo die Anwesenheit von Bakterien unerwünschte Ergebnisse zusammen mit der schädlichen Wirkung der Fungi ergibt. Dementsprechend ist eine Kombination von antifungiden und antibakteriellen Mitteln bei der Herstellung von germiziden Seifen, bei der Herstellung von Kosmetika und in Nahrungsmitteln, wie Bier, Käse oder Fleisch, und anderen Anwendungen auf Leder geeignet.

Es wurde gefunden, dass das Wachstum verschiedener Fungi, die im Erdboden vorkommen, eingeschränkt oder beendet wird durch Zugabe von geringen Quantitäten der beschriebenen Imidazopyridin-Verbindungen zum Erdboden. Der hier verwendete Ausdruck "Erdboden" soll alle Medien umfassen, die dazu geeignet sind, das Pflanzenwachstum zu unterstützen, und kann umfassen Humus, Sand, Dünger bzw. Mist, Kompost, künstlich hergestellte Lösungen für das Pflanzenwachstum und dergleichen. Es wurde auch gefunden, dass die erfindungsgemässen Imidazopyridine wirksam gegen Fungus-Erkrankungen von Pflanzen sind und wirksam entweder durch direkten Kontakt der Blätter oder systemisch durch Einführen durch die Wurzeln verwendet werden können.

15958

32

2812914

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen auch eine Wirksamkeit gegenüber Bakterien und Pflanzen-Nematoden auf und können bei geeignetem Konzentrations-Niveau wirksam zur Inhibierung oder Verhinderung des Wachstums dieser Organismen eingesetzt werden.

Als Fungizide sind die erfindungsgemässen Imidazopyridine nützlich zur Inhibierung des Schimmelwachstums in Früchten, wie Citrusfrüchten. Das aktive Mittel kann jederzeit vor dem Verbrauch und vorzugsweise nach der Ernte angewendet werden. Beispielsweise kann das Anti-Fungus-Mittel während der anfänglichen Lagerung angewendet werden, vor oder nach dem Transport oder während der endgültigen Lagerung vor dem Verbrauch. Die Imidazopyridine können hierfür in verschiedener Weise verwendet werden und können entweder direkt auf die Frucht in einer Emulsion, Lösung, Suspension oder dergleichen aufgetragen werden oder können auf den Fruchtbehälter oder die Umhüllung angewendet werden. Geeignete Träger für die aktiven Bestandteile sind Wachse und andere dem Fachmann bekannte Materialien.

Zusammenfassend betrifft die Erfindung bestimmte neue substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine mit einer substituierten Aminogruppe in der 2- oder 3-Stellung und einem heterocyclischen Rest an dem Pyrido-Teil des Moleküls; diese Verbindungen sind aktive anthelminthische Mittel. Der heterocyclische Rest ist mit dem Imidazo[1,2-a]pyridin-Molekül durch einen Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfon verbunden. Die neuen Verbindungen stellt man her aus dem entsprechend substituierten 2-Aminopyridin-Vorläufer. Die Erfindung betrifft auch Zusammensetzungen unter Verwendung der neuen Imidazo[1,2-a]pyridine als aktiven Bestandteil zur Behandlung von Helminthiasis.

Ende der Beschreibung